

Empagliflozina: Uma Nova Arma Farmacológica na Terapêutica da Diabetes Tipo 2

Empagliflozin: A New Pharmacological Tool for the Treatment of Type 2 Diabetes

J. Calado¹, J. Silva Nunes²

1- Serviço de Nefrologia do Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

2- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

Resumo

A classe farmacológica dos inibidores de tipo 2 do cotransporte de sódio e glicose (SGLT2) constitui a mais recente classe de fármacos antidiabéticos a ser introduzida em Portugal. No presente artigo de revisão, é revista a racionalidade da inibição da reabsorção de glicose como estratégia de tratamento da diabetes tipo 2 e o perfil farmacológico de um dos fármacos desta classe: a empagliflozina.

Além de alguns dados de farmacocinética da empagliflozina, são revistos os dados do desenvolvimento pré-clínico e clínico do fármaco, incluindo uma breve revisão sobre os vários estudos de fase III e revistos os seus potenciais efeitos secundários.

A empagliflozina demonstrou melhorar o controlo glicémico em monoterapia, em terapêutica dupla ou tripla com outros antidiabéticos orais e em associação à insulino-terapia. Comparativamente às sulfonilureias, não só demonstrou não ser inferior ao fim de um ano de terapêutica como demonstrou superioridade no efeito sobre o controlo glicémico ao fim de 2 anos. Além da sua eficácia anti-hiperglicémica, os benefícios adicionais da empagliflozina sobre o peso corporal e a pressão arterial constituem importantes mais-valias no tratamento da pessoa com diabetes tipo 2.

Abstract

The pharmacological class of SGLT2 inhibitors is the latest class of antidiabetic drugs to be introduced in Portugal. In this paper, it is reviewed the rationale for the inhibition of glucose reabsorption as a treatment strategy for type 2 diabetes and the pharmacological profile of one of the drugs in this class: empagliflozin.

Some data from empagliflozin pharmacokinetics, preclinical and clinical trials (including a brief review of the various phase III trials) as well as the potential side effects are reviewed.

Empagliflozin has shown to improve glycemic control in monotherapy, double or triple therapy (with other oral antidiabetic drugs) and in combination with insulin. Compared to sulfonylureas, empagliflozin confirmed non-inferiority for metabolic control after one year of therapy and showed superiority after 2 years. In addition to its anti-hyperglycaemic effect, additional benefits of empagliflozin on body weight and blood pressure are important achievements in the treatment of patients with type 2 diabetes.

> INTRODUÇÃO

Atualmente, vivemos uma pandemia de diabetes com as últimas estimativas da *International Diabetes Federation* – IDF a apontar para 387 milhões de pessoas atingi-

das, a nível mundial. Estima-se que a sua prevalência global possa, nas próximas duas décadas, aumentar para valores cerca de 50% acima da atual^[1]. Também em Portugal a diabetes constitui um importante problema de saúde pública, com as estimativas do último relatório do Observatório Nacional da Diabetes a apontar para uma prevalência de 13%, na faixa etária entre os 20 e os 79 anos^[2]. Além da resistência à ação da insulina e da deficiente capacidade secretora das células beta pancreáticas, como defeitos na etiopatogenia da diabetes tipo 2 intervem um conjunto alargado de outros fatores. Entre estes, destacam-se a hiperglucagonemia inapropriada, a deficiente capacidade de frenagem da lipólise, a deficiência de hormonas incretinas e o aumento na reabsorção renal da glicose. A coexistência de múltiplos defeitos fi-

CORRESPONDÊNCIA

José Silva Nunes
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de Lisboa Central
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, 8
1069-166 Lisboa
Tel.: +351 217 924 379
Fax: +351 217 924 377
E-mail: jsilvanunes@spd.pt

siopatológicos na génese da diabetes tipo 2, com diferentes pesos relativos de indivíduo para indivíduo, implica a necessidade de disponibilidade de múltiplos fármacos para o controlo desta doença [3].

Há 3 anos atrás, verificou-se uma mudança de paradigma na terapêutica da diabetes tipo 2 com a entrada do conceito de individualização terapêutica nas recomendações conjuntas da *American Diabetes Association* – ADA e da *European Association for the Study of Diabetes* – EASD, as quais foram adotadas pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia [4,5]. Se não estiver contraindicada, a metformina continua a ser considerada a terapêutica de primeira linha para a diabetes tipo 2, associada a mudanças no estilo de vida. Contudo, a escolha dos fármacos de segunda e terceira linhas deve ser pautada pelas características de cada agente, nomeadamente, a sua eficácia na redução da glicemia, os riscos inerentes de hipoglicemia e de indução de aumento ponderal, os efeitos adversos mais comuns e o seu custo.

Todavia, considerando a multiplicidade dos mecanismos etiopatogénicos envolvidos, a identificação de novos alvos terapêuticos na diabetes tipo 2 tem-se revelado uma necessidade constante. A excreção urinária de glicose foi um desses alvos. No início deste ano, foi publicada a atualização das Recomendações ADA/EASD devido, em grande parte, à entrada no mercado de uma nova classe de fármacos antidiabéticos que atuam a esse nível: a inibição do cotransporte de sódio e glicose [6].

No presente manuscrito, revemos a racionalidade da inibição da reabsorção de glicose como estratégia de tratamento e o perfil farmacológico da empagliflozina, um glicosídeo de síntese desenvolvido, inicialmente, sob a denominação BI-10773 (pela Boehringer Ingelheim) com esse objetivo.

> PAPEL DO RIM NA HOMEOSTASIA DA GLICOSE E SUA DISRUPÇÃO NA DIABETES TIPO 2

O rim desempenha um papel crucial na homeostasia do meio extracelular, ajustando a excreção de solutos e de água às necessidades do meio interno. A função depurativa decorre de um processo seletivo de filtração glomerular do plasma seguido do processamento tubular deste ultra-filtrado em função das necessidades homeostáticas, e que envolve tanto a reabsorção como a secreção tubular. A glicose, com um peso molecular de 180 g/mol, é livremente filtrada pelo glomérulo. Na ausência de reabsorção tubular toda a glicose filtrada seria desperdiçada na urina. O rim é ainda responsável por cerca de 40% do total da neoglicogénese corporal, pelo que contribui significativamente para o equilíbrio glicídico e energético global [7].

A titulação da reabsorção e excreção renais, atualmente facilitada pelas técnicas de *clamps* hiperglicémicos, permitem a adequada caracterização da reabsorção tubular renal de glicose [8]. Ao gerar concentrações plasmáticas crescentes de glicose (via infusão endovenosa), a diferença verificada entre a quantidade de glicose filtrada e na urina, permite o cálculo do transporte (reabsorção) tubular renal (Figura 1).

À medida que a carga de glicose filtrada aumenta, o túbulo renal aumenta também, e de modo linear, a capacidade de transporte (curva azul - reabsorção), não havendo inicialmente qualquer excreção de glicose na urina (curva vermelha - excreção). O valor de concentração plasmática a partir do qual se deteta pela primeira vez glicosúria define o limiar renal para a excreção de glicose (LR_G). Este valor corresponde, em indivíduos saudáveis, a uma concentração plasmática de 9,5 mmol/L. Como nesta fase o transporte não se encontra completamente saturado é ainda possível aumentar o transporte, agora de forma não linear, até se atingir o transporte máximo de glicose ($T_{max}G$) estimado em 317 mg/min em controlos saudáveis [9]. Duas famílias distintas de transportadores de glicose atuam sinergicamente, para promover a reabsorção de glicose do lúmen tubular: os membros da família GLUT (*GLU*cose *Trans*porters), responsáveis pela difusão facilitada de glicose de acordo com o seu gradiente de concentração (transporte facilitado) e os cotransportadores de sódio e glicose, mem-

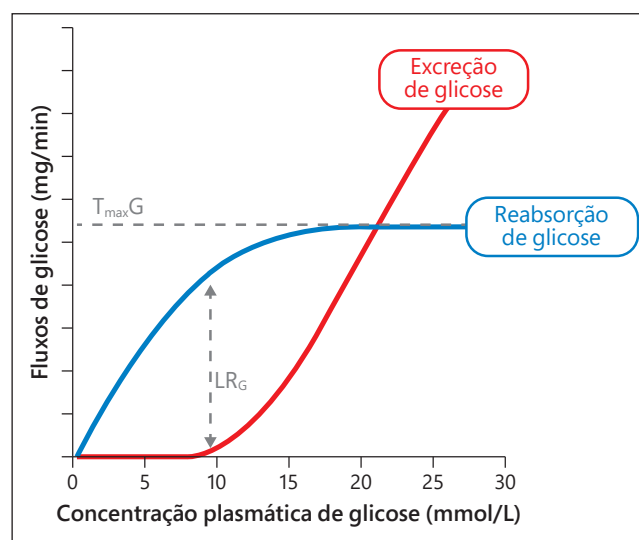


Figura 1 - Curvas de titulação. Fluxos (mg/min) de glicose nas abcissas. A carga de glicose filtrada é o produto da multiplicação da concentração plasmática de glicose pela taxa de filtração glomerular; para efeitos de simplificação apresenta-se nas ordenadas apenas a concentração plasmática de glicose. Curvas: a azul - glicose reabsorvida; a vermelho - glicose excretada na urina.

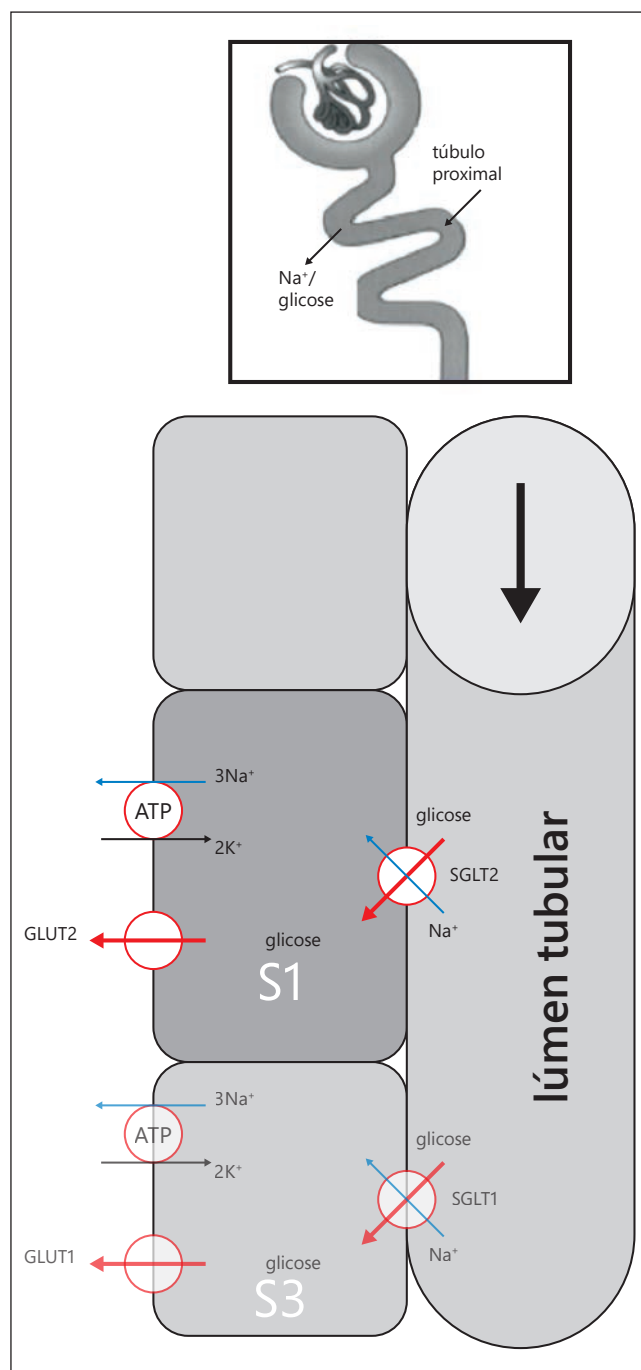


Figura 2 - Modelo de reabsorção de Na^+ /glicose no rim. O SGLT2 é predominantemente expresso no segmento S1 do túbulo proximal e responsável pela maioria da reabsorção de glicose (Adaptado de Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 133-41).

bro da família SGLT (*Sodium GLucose co-Transporters*), capazes de transportar glicose contra o seu gradiente de concentração^[10]. Este mecanismo de transporte é considerado ativo, secundariamente, já que dependente do gra-

diente eletroquímico de Na^+ gerado pela Na^+/K^+ ATPase. SGLT1 e SGLT2, os seus membros mais conhecidos, desempenham um papel crucial na reabsorção de glicose do lúmen intestinal e tubular para o interior da célula epitelial (Figura 2). A reabsorção ativa de glicose do lúmen tubular para dentro da célula epitelial é levada a cabo via SGLT2 ou SGLT1, de localização apical, sendo que o posterior retorno à circulação é mediada por GLUT2 ou GLUT1, de expressão basolateral. A grande maioria (>90%) da glicose filtrada é reabsorvida do lúmen nos segmentos iniciais do túbulo contornado proximal por ação de SGLT2 (elevada capacidade). O remanescente de glicose que possa escapar a este primeiro transporte mediado pelo SGLT2, encontrará nos segmentos mais distais, SGLT1, de maior afinidade para a glicose. Assim, em condições fisiológicas, toda e qualquer glicose filtrada é reabsorvida.

Mutações de SGLT2 são responsáveis pelo fenótipo mendeliano co-dominante de *Glicosúria Renal Familiar* (OMIM 233100), eminentemente benigno, caracterizado pela excreção urinária de glicose de até $180 \text{ g}/1.73 \text{ m}^2/24 \text{ h}$ e onde se verificam reduções muito significativas do LR_G para valores de $0,95 \text{ mmol/L}$ ^[10,11].

Em condições fisiológicas o impacto do rim na homeostasia da glicose não é preponderante: a reabsorção tubular da glicose filtrada no glomérulo deriva da própria "lógica" do funcionamento renal e o consumo de glicose da circulação sistémica para suprir necessidades energéticas próprias é, parcialmente, compensado pela neoglicogénese^[7]. E, de facto, os indivíduos com insuficiência renal (sem diabetes) não se tornam diabéticos nem sofrem de hipoglicemias ao perderem a função renal. Mas é precisamente nos estados hiperglicémicos e hiperinsulínémicos que este papel se torna paradoxalmente nocivo. Os doentes com diabetes tipo 2 têm não só um aumento do LR_G ($10,9 \text{ mmol/L}$) como também do $T_{\text{max}G}$ (420 mg/min) quando comparados com controlos sem diabetes^[9]. Por outro lado, técnicas de equilíbrio isotópico documentaram um aumento da libertação de glicose sistémica em condições pós-absortivas no doente com diabetes, com contribuições iguais do rim e fígado refletindo, possivelmente, o aumento da glicogenólise (hepática) e neoglicogénese (hepática e renal)^[12]. Este estado hiper-reabsorptivo do epitélio tubular do rim diabético acoplado ao aumento da neoglicogénese renal contribuem, no doente com diabetes tipo 2, para a perpetuação da hiperglicemia.

> O EFEITO GLICOSÚRICO DA INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE SGLT2

Os benefícios na inibição na reabsorção tubular de glicose com o intuito de promover a excreção urinária de

glicose foram documentados inicialmente pela administração de florizina (o composto O-glicosídeo de ocorrência natural no qual todos os inibidores de SGLT2 se inspiraram) em modelos murinos de diabetes. Ao induzir glicosúria, a utilização de florizina corrigiu a hiperglicemia por um mecanismo independente da ação da insulina, restabelecendo a sensibilidade periférica à insulina e demonstrando que a hiperglicemia *per se* conduzia à insulinoresistência^[13]. A sua utilidade farmacológica encontrou-se comprometida não só pelos facto de ser facilmente hidrolisado pelas B-glicosidases intestinais como também, pela sua fração de aglicona inibir outros transportadores de glicose de forma inespecífica. Este glicosídeo original foi sofrendo sucessivas alterações: a substituição de uma ligação mediada por O por uma ligação direta entre a glicose e a aglicona (C-glicosídeos) viabilizaram a via oral e posteriores análises da relação estrutura/atividade permitiram modular a potência e seletividade da inibição SGLT2.

A caracterização da inibição farmacológica do transporte de glicose no túbulo proximal foi detalhada com recurso a técnicas de *clamps* hiperglicémicos, verificando-se que o efeito glicosúrico é devido predominantemente a uma redução do LR_G (mais do que do T_{max}G) e para valores semelhantes aos encontrados na Glicosúria Renal Familiar.

A empagliflozina constitui um fenil D-piranosilo, diferindo dos restantes C-glicosídeos por distintas substituições quer no anel piranosilo quer na fração aglicona (Figura 3).

> FARMACOCINÉTICA DA EMPAGLIFLOZINA

A empagliflozina é metabolizada por glicoronidação (através das uridina 5'-difosfo-gliconosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9). Não foram documentados metabolitos ativos do fármaco no plasma dos indivíduos tratados e os produtos da glicoronidação constituem < 10% do total do composto administrado, que é eliminado (maioritariamente inalterado) pelas fezes (41%) e urina (54%)^[14].

Estudos de fase I utilizando doses de 1 a 100 mg orais de empagliflozina em indivíduos saudáveis, revelaram uma absorção rápida (1,25-2,5 horas), dose-dependência no tempo de absorção e exposição sistémica ao composto, com tempos de semivida de 7,76 a 11,7 horas e uma depuração de 140 a 172 ml/min. Os valores obtidos para área sob a curva (AUC em inglês) e concentração máxima (C_{max}) foram de 2620 nmol.h e 379 nmol/l e de 6120 nmol.h e 661 nmol/l nas doses de 10 e 25 mg, respetivamente^[15].

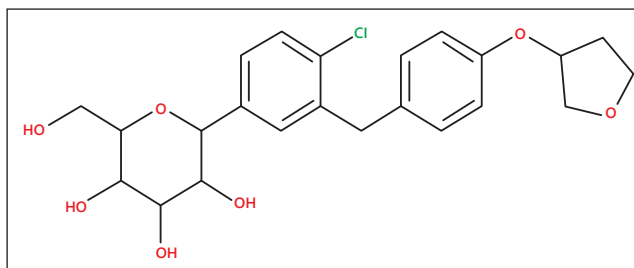


Figura 3 - Fórmula química da empagliflozina.

Adicionalmente, apesar da administração às refeições poder reduzir a velocidade de absorção, não se verificaram alterações na AUC e a diferença na C_{max}, não foi considerada clinicamente significativa^[16].

Não foram documentadas interações farmacodinâmicas na administração concomitante de empagliflozina com os seguintes fármacos: metformina, glimepiride, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril, sinvastatina, torsemide e hidroclotiazida^[14].

> DESENVOLVIMENTO PRÉ-CLÍNICO – OS ESTUDOS *IN VITRO* E *IN VIVO*

A potência e especificidade da empagliflozina foram avaliadas em modelos celulares de transporte de glicose utilizando [¹⁴C]α-metil-D-glicopiranosido como substrato específico dos SGLTs. A empagliflozina revelou para SGLT2 uma concentração inibitória mínima (IC₅₀) de 3,2 nM e uma especificidade de SGLT2>SGLT1 de 2500^[17]. Adicionalmente os efeitos glicosúrico e glicémico da empagliflozina, foram avaliados em vários modelos murinos de diabetes tipo 2. No rato obeso diabético Zucker, 5 semanas de administração diária de 1 e 3 mg/Kg de empagliflozina, associaram-se a reduções da glicémia em jejum e HbA1c, de 26 e 39% e 0,3 e 1,1%, respetivamente^[18].

> PROGRAMA DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO

Ensaio Clínicos de Fase I

Numerosos estudos de fase I foram conduzidos para avaliação do perfil farmacodinâmico da empagliflozina. A administração a voluntários saudáveis, em toma única, de doses crescentes (posologias de 0,5 a 800 mg) associou-se a valores de excreção urinária de glicose entre 62 e 91 g nas 24 horas^[19]. Também em indivíduos com diabetes tipo 2, a administração diária de doses de 2,5, 10, 25 e 100 mg por 8 dias em monoterapia conduziu a reduções entre 17 a 26% da glicemia de jejum,

quando comparadas com o valor basal, vs. 13% para placebo [20]. Igualmente, nas excursões de glicose após prova de tolerância à glicose oral ao fim de 8 dias de tratamento com a empagliflozina foram observadas reduções entre 24 e 37% relativamente ao basal, vs. 14% com placebo. Significativamente, a excreção urinária de glicose atingiu um *plateau* para doses superiores a 10 mg (~90 g de glicosúria nas 24 horas) [20].

Ensaio Clínicos de Fase II

Em 2 ensaios de fase II, levados a cabo com o intuito de validar doses para futuros ensaios de fase III, envolvendo 495 e 408 indivíduos com diabetes tipo 2 e controlo metabólico insuficiente, foram comparadas, por um período de 12 semanas, 5 doses diferentes de empagliflozina (de 1 a 50 mg uma vez por dia) com placebo, sitagliptina (100 mg por dia) e metformina (1000 a 2000 mg diários) [21]. Foi ainda conduzida uma fase de extensão de 78 semanas – ensaios IIb – destes dois estudos preliminares. Em termos de eficácia, cerca de um terço dos doentes atingiu valor de HbA1c abaixo de 7%, no final do estudo, sob monoterapia com empagliflozina 10 e 25 mg e metformina (respetivamente, 31,9%, 32,1% e 31,0% dos doentes). Nos doentes que já se encontravam sob terapêutica de base com metformina e a quem foi adicionado empagliflozina 10 ou 25 mg ou sitagliptina, um valor de HbA1c abaixo de 7% foi atingido em, respetivamente, 27,0%, 44,6% e 36,8%. Demonstrou-se, assim, que a terapêutica com empagliflozina é eficaz no controlo metabólico até 90 semanas de terapêutica. Adicionalmente, nos braços tratados com empagliflozina, verificaram-se reduções nos valores de pressão arterial (reduções médias de até 3,3 mmHg na pressão arterial sistólica) assim como do peso corporal (reduções médias de 4 kg, na associação de metformina com 25 mg de empagliflozina) [22].

Ensaio Clínicos de Fase III

Monoterapia

Em doentes não medicados com agentes antidiabéticos, foi avaliada a monoterapia com empagliflozina 10 ou 25 mg, uma vez por dia durante 24 semanas, comparativamente a sitagliptina e a placebo. Neste estudo de fase III, não houve diferenças significativas, entre os grupos sob empagliflozina e sob sitagliptina, no valor médio de HbA1c atingido nem na proporção de doentes que alcançaram um nível de HbA1c abaixo de 7% no final do estudo. Adicionalmente, no grupo sob empa-

gliflozina também se verificou redução significativa no peso corporal, no perímetro da cintura e na pressão arterial sistólica. Nos doentes com um nível de HbA1c acima de 8,5%, a empagliflozina 10 ou 25 mg foi mais eficaz que a sitagliptina na melhoria do controlo glicémico (-1,44% e -1,43% *versus* -1,04%; $p < 0,02$ para ambos) [23]. Um outro estudo de fase III comparou a terapêutica com empagliflozina (10 ou 25 mg uma vez por dia) com placebo e com sitagliptina, ao longo de 76 semanas. Comparativamente ao placebo, verificou-se significativas reduções induzidas pela empagliflozina 10 e 25 mg na HbA1c (respetivamente, -0,78% e -0,89%; $p < 0,001$ para ambos), no peso corporal (respetivamente, -1,8 Kg e -2,0 kg; $p < 0,001$ para ambos) e na pressão arterial sistólica (-3,4 mmHg para ambas as doses; $p < 0,01$). Comparativamente à sitagliptina, a empagliflozina 10 e 25 mg induziu reduções mais acentuadas na HbA1c (respetivamente, -0,12% e -0,22%; diferença estatisticamente significativa – $p < 0,01$ – na comparação com a dose de 25 mg), no peso corporal (respetivamente, -2,3 Kg e -2,6 kg; $p < 0,001$ para ambos) e na pressão arterial sistólica (respetivamente, -3,7 mmHg e -3,8 mmHg; $p < 0,001$ para ambos). Estas melhorias no controlo glicémico, peso corporal e pressão arterial sistólica induzidas pela empagliflozina foram, de forma sustentada, mantidas ao longo do estudo [24].

Associação com Metformina

Em doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlada sob terapêutica com metformina e medidas gerais, a associação de empagliflozina 10 ou 25 mg *versus* placebo foi, significativamente, mais eficaz na melhoria do controlo glicémico às 24 semanas (descida na HbA1c e glicemia de jejum e na percentagem de doentes que atingiram um nível de HbA1c alvo menor que 7%) bem como induziu redução significativa no peso corporal e na pressão arterial sistólica e diastólica [25]. Um outro estudo, envolvendo 1.549 doentes com diabetes tipo 2 com controlo inadequado apesar da terapêutica com metformina e intervenção no estilo de vida, comparou os resultados da adição de empagliflozina 25 mg/dia com a adição de glimepirida 1-4 mg/dia, durante 2 anos (104 semanas). Na avaliação do primeiro ano (às 52 semanas) foi demonstrada não-inferioridade ($p < 0,0001$) da terapêutica com empagliflozina *versus* glimepirida com descidas na HbA1c, respetivamente, de 0,66% e 0,73%. Contudo, às 104 semanas, foi demonstrada superioridade da empagliflozina *versus* glimepirida na variação da HbA1c (respetivamente, -0,55% e -0,66%; $p = 0,0153$). Adicionalmente, a terapêutica em-

pagliflozina com metformina *versus* glimepirida com metformina proporcionou uma mais significativa redução, tanto às 52 como às 104 semanas, na glicemia de jejum (respetivamente, -0,48 mmol/L vs. -1,08 mmol/L e -0,17 mmol/L vs. -0,85 mmol/L; $p < 0,0001$ para ambos), no peso corporal (respetivamente, +1,6 Kg vs. -3,2 Kg e +1,3 Kg vs. -3,1 Kg; $p < 0,0001$ para ambos) e na pressão arterial sistólica (respetivamente, +2,2 mmHg vs. -3,6 mmHg e +2,5 mmHg vs. -3,1 mmHg; $p < 0,0001$ para ambos) e diastólica (respetivamente, +0,9 mmHg vs. -1,9 mmHg e +0,9 mmHg vs. -1,8 mmHg; $p < 0,0001$ para ambos). No subgrupo de doentes que efetuou prova de refeição mista verificou-se que a terapêutica empagliflozina com metformina *versus* glimepirida com metformina proporcionou uma mais significativa redução na excursão glicémica às 104 semanas (-1,8 mmol/L vs. -2,58 mmol/L; $p = 0,0289$); às 52 semanas tinha ficado no limiar da significância (-2,02 mmol/L vs. -2,76 mmol/L; $p = 0,512$)^[26]. Encontra-se em curso um prolongamento deste estudo comparativo até aos 4 anos de seguimento (208 semanas)^[27].

Associação com Outros Antidiabéticos Oraís

Como terapêutica adjuvante à associação da metformina com uma sulfonilureia (glimepirida), a empagliflozina 10 e 25 mg demonstrou benefício adicional *versus* placebo na redução da HbA1c às 24 semanas (respetivamente, -0,82% e -0,77% vs. -0,17%; $p < 0,001$ para ambos). Adicionalmente, a empagliflozina também demonstrou benefício sobre a glicemia de jejum (-1,29 mmol/L para ambas dosagens vs. +0,31 mmol/L; $p < 0,001$ para ambos) e glicemia pós-prandial (respetivamente, -1,98 mmol/L e -2,03 vs. -0,13 mmol/L; $p = 0,003$ para ambos), peso corporal (respetivamente, -2,16 Kg e -2,39 Kg vs. -0,39 Kg; $p < 0,001$ para ambos), perímetro abdominal (respetivamente, -1,46 cm e -1,48 cm vs. -0,31 cm; $p = 0,003$ para ambos) e pressão arterial sistólica (respetivamente, -4,1 mmHg e -3,5 mmHg vs. -1,4 mmHg; $p = 0,005$ e $p = 0,032$)^[28]. Uma extensão deste estudo (até às 76 semanas) reconfirmou o benefício da associação da empagliflozina, nas doses de 10 ou 25 mg/dia, à terapêutica dupla com metformina e sulfonilureia. Ao fim das 76 semanas, a empagliflozina 10 e 25 mg associou-se a reduções adicionais, comparativamente ao placebo, de HbA1c (respetivamente, -0,72% e -0,69%; $p < 0,001$ para ambos), de peso corporal (respetivamente, -1,8 Kg e -1,6; $p < 0,001$ para ambos) e pressão arterial sistólica (respetivamente, -2,2 mmHg e -2,1 mmHg; $p < 0,05$ para ambos)^[29]. Também foi avaliado o benefício, *versus* placebo, da adição da empagliflozina 10 ou 25 mg/dia a doentes com

diabetes tipo 2 inadequadamente controlada, apesar do tratamento com pioglitazona (com ou sem metformina), durante 24 semanas. Comparativamente ao placebo, verificou-se que a empagliflozina 10 e 25 mg levou a uma redução significativa da HbA1c (respetivamente, -0,6% e -0,7% vs. -0,1%; $p < 0,001$ para ambos), da glicemia de jejum (respetivamente, -0,94 mmol/L e -1,22 mmol/L vs. +0,36 mmol/L; $p < 0,001$ para ambos) e peso corporal (respetivamente, -1,62 Kg e -1,47 Kg vs. +0,34 Kg; $p < 0,001$ para ambos)^[30]. Uma extensão deste estudo confirmou a sustentabilidade, até às 76 semanas de seguimento, dos benefícios da associação de empagliflozina 10 ou 25 mg/dia *versus* placebo, à terapêutica com pioglitazona (com ou sem metformina): redução adicional da HbA1c (respetivamente, -0,59% e -0,69%; $p < 0,001$ para ambos) e do peso corporal (respetivamente, -2,0 Kg e -1,7 Kg; $p < 0,001$ para ambos). Comparativamente ao placebo, a empagliflozina 25 mg, induziu reduções adicionais significativas nos valores de pressão arterial sistólica (-3,7 mmHg; $p = 0,003$) e diastólica (-2,2 mmHg; $p = 0,004$)^[31].

Associação com Insulina

Foi comparado, *versus* placebo, o efeito da associação da empagliflozina (10 ou 25 mg/dia) a doentes obesos com diabetes tipo 2 e controlo metabólico inadequado apesar de se encontrarem sob insulino-terapia (múltiplas administrações diárias), com ou sem metformina. Ao fim de 52 semanas, comparativamente ao placebo, a associação da empagliflozina 10 ou 25 mg induziu uma redução significativa da HbA1c (respetivamente, -1,18% e -1,27% vs. -0,81%; $p < 0,001$ para ambos), redução da glicemia de jejum (respetivamente, -1,32 mmol/L e -1,43 mmol/L vs. -0,63 mmol/L; $p = 0,012$ e $p = 0,004$), peso corporal (respetivamente, -0,98 Kg e -1,36 Kg vs. +0,19 Kg; $p < 0,001$ para ambos) e doses diárias de insulina (respetivamente, +1,3 UI e -1,1 UI vs. +10,2 UI; $p = 0,004$ e $p < 0,001$). Apesar da titulação efetuada nas doses de insulina ao longo do estudo, nos 3 braços, menor proporção de doentes atingiu o valor-alvo de HbA1c $< 7\%$ no grupo em que foi adicionado placebo (21,0%) do que naqueles em que foi adicionada empagliflozina 10 mg (31,4%) e 25 mg (41,7%)^[32]. Idênticos resultados foram encontrados numa extensão deste estudo a 78 semanas^[33].

Tolerabilidade e Eventos Adversos

Em ensaios clínicos de fase III, a empagliflozina foi bem tolerada quando usada em monoterapia ou em terapêutica de associação. A maioria dos eventos adversos

foram ligeiros a moderados em intensidade e a proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos que levaram à descontinuação foi semelhante entre os grupos sob placebo e sob empagliflozina.

A frequência de hipoglicemia observada com empagliflozina diferiu de acordo com a terapia antidiabética de fundo. Episódios de hipoglicemia foram relatados em proporções semelhantes em doentes sob placebo e sob empagliflozina quando esta era administrada em monoterapia ou em associação à metformina, à pioglitazona (associada ou não a metformina) ou à insulina [23,25,30,32]. Quando tomada em associação a sulfonilureia (com ou sem metformina), houve uma maior proporção de doentes (*versus* placebo) a relatar hipoglicemia [28]. Os doentes com diabetes tipo 2 estão em maior risco de sofrer infeções do trato urinário e infeções genitais. Adicionalmente, um ligeiro aumento no risco de infeções do trato urinário tem sido descrito em doentes tratados com empagliflozina, sobretudo no sexo feminino. Contudo, trata-se de infeções do trato urinário baixo que respondem bem à terapêutica padrão. Em doentes tratados com empagliflozina, os episódios de infeção genital micótica têm sido, consistentemente, relatados com maior frequência, sobretudo no sexo feminino. Tal como no caso das infeções do trato urinário, a maioria dos episódios de infeção genital relatados em pacientes tratados com empagliflozina foram ligeiros a moderados e raramente levaram à interrupção do tratamento [23,25,30,32]. O aumento da excreção urinária de glicose, associada à inibição SGLT2, induz uma diurese osmótica que pode conduzir a uma depleção de volume. Em meta-análise global de mais de 11.000 doentes com diabetes tipo 2, a empagliflozina 10 e 25 mg (em comparação com placebo) não esteve associada a um aumento de eventos associados a depleção de volume. Contudo, o contrário foi verificado na subpopulação de doentes acima de 75 anos de idade sob terapêutica concomitante com diuréticos de ansa [34]. Daí a recomendação de cuidados adicionais na prescrição de empagliflozina aos pacientes nos quais a redução da volemia possa representar riscos significativo.

Pequenas alterações no perfil lipídico tem sido observadas em alguns ensaios clínicos envolvendo a empagliflozina, mas os resultados foram inconsistentes. Num ensaio de empagliflozina 10 e 25 mg, administrada em monoterapia, registou-se um aumento significativo de HDL-colesterol mas não houve diferenças significativas nos níveis de LDL-colesterol ou do colesterol total [23]. Contudo, em meta-análise envolvendo 2.477 doentes com diabetes tipo 2 em ensaios clínicos controlados *versus* placebo, a empagliflozina (em monoterapia ou em

terapêutica de associação) associava-se a pequenos aumentos nos níveis de LDL-colesterol e de HDL-colesterol, mas sem alterações significativas na razão LDL/HDL-colesterol [35].

Em pacientes medicados com empagliflozina, têm sido descritos pequenos aumentos no hematócrito e pequenas diminuições nos níveis de ácido úrico sérico mas sem alterações clinicamente significativas no ionograma [23,25,30,32]. As alterações do hematócrito podem refletir a hemoconcentração subsequente à diurese osmótica. A redução no ácido úrico pode ser resultado do aumento da excreção urinária de glicose e consequente aceleração do efluxo de ácido úrico, a nível do túbulo proximal, para a urina.

A utilização desta classe de fármacos na população com insuficiência renal – doença renal crónica (DRC) – suscita interesse particular. Não só do ponto de vista farmacodinâmico, já que é expectável uma diminuição da sua eficácia (o efeito glicosúrico está diretamente dependente da filtração glomerular) como adicionalmente de segurança e tolerabilidade. Num estudo de fase III com a duração prevista de 52 semanas, 290 doentes com diabetes e DRC estadio 2 [taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 e < 90 ml/min/1.73m²] foram randomizados para receber empagliflozina 10 mg, 25 mg ou placebo e 374 doentes DRC estadio 3 (TFGe ≥ 30 e < 60 ml/min/1.73m²) para empagliflozina 25 mg ou placebo [36]. Em ambos os grupos, a empagliflozina associou-se a uma diferença significativa ($p < 0,0001$) na redução da HbA1c às 24 semanas (objetivo primário) comparativamente ao placebo: -0,68% (DRC estadio 2; 25 mg), -0,52% (DRC estadio 2; 10 mg) e -0,42% (DRC estadio 3; 25 mg). Este efeito manteve-se às 52 semanas. No estudo exploratório em doentes com diabetes e DRC estadio 4 (TFGe ≥ 15 e < 30 ml/min/1,73m²) a dose diária de 25 mg não reduziu os níveis de HbA1c [36]. Para todos os estadios estudados (incluindo DRC estadio 4) o uso de empagliflozina associou-se a reduções do peso corporal e das pressões arteriais sistólicas e diastólicas (efeito diurético). Potencialmente dependente deste último efeito hemodinâmico, verificaram-se também reduções da TFGe e da razão albumina/creatinina urinárias, reversíveis após suspensão do fármaco à 52ª semana. Os autores concluem que a empagliflozina mantém a eficácia (e o perfil de tolerabilidade) nos doentes com diabetes e DRC nos estadios 2 e 3.

> A ENTRADA NO ARSENAL TERAPÊUTICO

A empagliflozina foi aprovada para o tratamento da diabetes tipo 2 pela agência americana do medicamen-

to (FDA) a 1 de agosto de 2014. Na Europa, já havia recebido um parecer positivo do CHMP (comité de avaliação de produtos médicos para uso em humanos) da agência europeia do medicamento (EMA) a 20 de março de 2014 [37,38].

A terapêutica isolada com empagliflozina, nas doses de 10 e 25 mg, tem indicação em pessoas com diabetes tipo 2 quando a dieta e o exercício não são suficientes para proporcionar um controlo metabólico adequado e a metformina está contraindicada ou não é tolerada. Também tem indicação como terapêutica de associação com outro(s) agentes antidiabéticos (incluindo insulina) quando estes, acompanhados da devida implementação das medidas gerais de atuação sobre o estilo de vida, não são suficientes para proporcionar um controlo metabólico adequado. À data, a única contraindicação formal para a toma da empagliflozina é a existência de hipersensibilidade à droga ativa ou a qualquer um dos excipientes [14].

> CONCLUSÕES

O desenvolvimento clínico dos inibidores SGLT2 representou um importante avanço no tratamento individualizado da pessoa com diabetes tipo 2. Salienta-se o facto que estes agentes antidiabéticos orais atuam através de um mecanismo independente da ação da insulina, induzindo a excreção do excesso de glicose para a urina. Tal permite que esta classe possa, virtualmente, ser associada a qualquer esquema prévio de fármacos antidiabéticos.

A empagliflozina é um inibidor SGLT2 de alta afinidade que demonstrou melhorar o controlo glicémico em monoterapia, terapêutica dupla ou tripla ou mesmo em associação à insulino-terapia. Nomeadamente, em comparação com as sulfonilureias, não só demonstrou não ser inferior ao fim de um ano de terapêutica como demonstrou superioridade no controlo glicémico atingido ao fim de 2 anos de tratamento. Apesar de um discreto aumento na incidência de infeções genitais, trata-se de um fármaco bem tolerado e que não apresenta interações medicamentosas com os fármacos comumente utilizados pelas pessoas com diabetes. Mais importante, trata-se de um agente anti-hiperglicemiante que não apresenta aumento do risco de hipoglicemia, exceto se associado a terapêutica hipoglicemiante (insulina ou sulfonilureias).

A diabetes tipo 2 associa-se a um elevado risco cardiovascular com os doentes apresentando, frequentemente, hipertensão arterial e, na quase totalidade dos casos, associada a obesidade ou pré-obesidade. Assim, os be-

nefícios adicionais da empagliflozina sobre o peso corporal e a pressão arterial constituem importantes mais-valias na abordagem global da pessoa com diabetes tipo 2. <

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: Sixth edition (update 2014). From: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf (accessed 27/6/2015)
2. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: factos e números. http://spd.pt/images/ond_2014.pdf (accessed 27/6/2015).
3. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58(4): 773-95.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55(6): 1577-96.
5. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, Medina JL. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes* 2013; 8(1): 4-29.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015 - A Patient-Centered Approach - Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140-9.
7. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int*. 2011; 120: S1-6.
8. Reubi F. Glucose titration in renal glucosuria. In: CIBA Foundation Symposium on the Kidney. London, JA Churchill, Ltd; 1954: 96-106.
9. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3169-76.
10. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 133-41.
11. Aires I, Fila M, Polidori D, Santos AR, Costa AB, Calado J. Determination of the renal threshold for glucose excretion in Familial Renal Glucosuria. *Nephron*. 2015; 129(4).
12. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1998; 102(3): 619-24.
13. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987; 79(5): 1510-5.
14. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf (accessed 4/7/2015).

15. Sarashina A, Koiwai K, Seman LJ, Yamamura N, Taniguchi A, Negishi T, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28(3): 213-9.
16. Macha S, Jungnik A, Hohl K, Hobson D, Salsali A, Woerle HJ. Effect of food on the pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, and assessment of dose proportionality in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51(11): 873-9.
17. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(1): 83-90.
18. Thomas L, Grempler R, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Klein T, et al. Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(1): 94-6.
19. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT-2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clinical Pharm in Drug Dev*. 2013; 2: 152-61.
20. Heise T, Seman L, Macha S, Jones P, Marquart A, Pinnetti S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2013; 4: 331-45.
21. Riggs MM, Staab A, Seman L, MacGregor TR, Bergsma TT, Gastonguay MR, et al. Population pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(10): 1028-38.
22. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(12): 4015-21.
23. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(3): 208-19.
24. Roden MW, Weng J, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin (EMPA) monotherapy for ≥ 76 weeks in drug-naïve patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A69.
25. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1650-9.
26. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week, randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(9): 691-700.
27. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:129.
28. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3396-40.
29. Häring HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin (EMPA) for ≥ 76 weeks as add-on to metformin plus sulfonylurea (SU) in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes*. 2014; 63(Suppl 1): A280.
30. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 147-58.
31. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2015. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.511. [Epub ahead of print].
32. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycaemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1815-23.
33. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added-on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015. doi: 10.1111/dom.12503. [Epub ahead of print].
34. Toto R, Wanner C, Gerich J. No overall increase in volume depletion events with empagliflozin (EMPA) in a pooled analysis of more than 11,000 patients with type 2 diabetes (T2DM) [abstract SA-PO373]. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 711A.
35. Hach T, Gerich J, Salsali A, Kim G, Hantel S, Woerle HJ. Empagliflozin improves glycaemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal Phase III trials [abstract 69-LB]. *Diabetes*. 2013; 62(Suppl 1A): LB19.
36. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(5): 369-84.
37. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.htm> (accessed 9/7/2015).
38. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002677/WC500163556.pdf (accessed 9/7/2015).